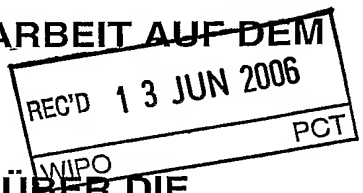




VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts CMD 2596 DE	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/IPEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/001483	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15.02.2005	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 19.02.2004
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. B01D71/68 A61M1/16 B01D67/00 B01D69/08		
Anmelder MEMBRANA GMBH et al.		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 5 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Berichts</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 15.12.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 12.06.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Goers, B Tel. +49 89 2399-7343 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/001483

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde.
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 a) und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4 a))
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 a) und/oder 55.3 a))

2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

Beschreibung, Seiten

1-36 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-20 eingegangen am 15.12.2005 mit Schreiben vom 12.12.2005

Zeichnungen, Blätter

1/1 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/001483

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 10,12-20 Nein: Ansprüche 1-9,11
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 1-20
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: 1-20 Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Re Item V

- 1 Die Änderungen erfüllen die Erfordernisse von Artikel 34(2)b PCT.
- 2 Gegenstand der Anmeldung sind Membranen zur Blutreinigung mit einem hohen Rückhalt für Albumin und einem geringen Rückhalt für Moleküle mittleren Molekulargewichtes (MW) wie Cytochrom C bei einem moderaten Dialysatfluss sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung. Beispiele für Moleküle mittleren Molekulargewichtes sind:

Cytochrom C	MW:	12.500 Da
Mikroglobulin β_2	MW:	11.800 Da
Myoglobulin	MW:	16.900 Da

Somit kann gefolgert werden, dass die Siebkoeffizienten dieser Stoffe in etwa vergleichbar sind.

- 3 Neuheit
Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT , weil der Gegenstand der **Ansprüche 1-9 und 11** im Sinne von Artikel 33(2) PCT nicht neu ist.

- 3.1 D1 offenbart eine asymmetrische integrale Hohlfasermembran ohne Fingerporen und mit innenliegender Trennschicht (vgl. Abb. 2-5) aus einem Copolymer bestehend aus Polyacrylnitril (hydrophob), Methacrylat und Natriummethallylsulfonat mit folgenden Werten gemäß Beispiel 3:

$$UFR_{Alb} = 13 \text{ mL}/(\text{m}^2 \text{ h mmHg})$$

$$SK_{Alb} = 0$$

$$SK_{CC} = 0.61$$

Der Wert gemäß der Gleichungen aus Anspruch 1 beträgt 0,589.

Daher erfüllt der Gegenstand der Ansprüche 1, 3, 4, 8, 9 und 11 nicht die Erfordernisse von Artikel 33(2) PCT im Hinblick auf die Offenbarung der D1.

- 3.2 D2 offenbart eine asymmetrische integrale Hohlfasermembran ohne Fingerporen und mit innenliegender 1-3 μm dicken Trennschicht (vgl. Beispiel 4) aus einem

Copolymer bestehend aus Cellulose (hydrophob) und Diethylaminoethylcellulose mit folgenden Werten gemäß Beispiel 3:

$$UFR_{\text{Wasser}} = 52 \text{ mL}/(\text{m}^2 \text{ h mmHg})$$

$$SK_{\text{Alb}} = 0.004$$

$$SK_{\text{CC}} = 0.77$$

Da der zu erwartende UFR_{Alb} um den Faktor 10 unter dem des UFR_{Wasser} liegt, fällt der hier offenbarte Wert in den Bereich gemäß Anspruch 1 und 2.

Die D2 offenbart wie vom Anmelder anerkannt ein hydrophiles Polymer. Hydrophile Polymere sind, unabhängig davon, dass sie zu Transport- und Lagerzwecken möglicherweise mit Glycerin versehen (siehe Punkt 1). Es ist davon auszugehen, dass bei Durchführung von Versuch 5 kein Glycerin in den Poren vorhanden war.

Das zellulotische Polymer ist modifiziert (d.h. nicht im ursprünglichen Zustand befindlich, resp. synthetisch).

Daher erfüllt der Gegenstand der Ansprüche 1-4 und 8 nicht die Erfordernisse von Artikel 33(2) PCT im Hinblick auf die Offenbarung der D2.

4 Erfinderische Tätigkeit

- 4.1 Da bereits Membranen gemäß Anspruch 1 bekannt sind, lässt sich dem Gegenstand gemäß Anspruch 10 (physikalisch gebundenes Polyelektrolyt) gegenwärtig kein (zusätzlicher) Effekt zuordnen. Daher erfüllt der Gegenstand des Anspruchs 10 nicht die Erfordernisse von Artikel 33(3) PCT ausgehend vom nächstliegenden Stand der Technik D1.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass Polysulfon/PVP Hohlfasermembranen mit physikalisch gebundenen Polycarbonsäuren bereits aus der D4 (Kurzfassung) bekannt sind.

- 4.2 Die alternative Methode zur Herstellung von Hohlfasern mit den selektiven Eigenschaften gemäß Anspruch 1 scheint dem Stand der Technik weder zu entnehmen noch aus ihm offensichtlich.

Da aufgrund fehlender wesentlicher Merkmale (vgl. Punkt VIII v) gegenwärtig jedoch nicht definiert wird, wie das zu lösende Problem gelöst wird, erfüllen die Ansprüche gegenwärtig nicht die Erfordernisse von Artikel 33(3) PCT.

Zu Punkt VIII.

- i Die Vergleichbarkeit der Ultrafiltrationsrate gemäß der **Ansprüche 1 und 12** mit dem Stand der Technik ist nicht gegeben, da nicht angegeben wird, bei welcher Albumin-Feedkonzentration die Ultrafiltrationsrate zu messen ist.
- ii Aus den Beispielen in der Beschreibung geht hervor, daß das folgende Merkmale für die Definition der Erfindung wesentlich sind:
 - (1) Zugabe eines Polyelektrolyten
 - (2) mit negativen Festladungen
 - (3) welcher physikalisch an die Membran gebunden ist.

Da der unabhängige **Anspruch 1** dieses Merkmal nicht definiert, entspricht er nicht dem Erfordernis des Artikels 6 PCT in Verbindung mit Regel 6.3 b) PCT, dass jeder unabhängige Anspruch alle technischen Merkmale enthalten muss, die für die Definition der Erfindung wesentlich sind.

- iii Das hinzugefügte Merkmal "durchführen der Verfahrensschritte ... so dass..." in **Anspruch 12** ist nicht zulässig unter Artikel 6 PCT da hierdurch lediglich das zu erreichende Ziel definiert wird, der Fachmann jedoch im unklaren bleibt, wie dieses zu erreichen ist. Stattdessen sind die Schritte zu definieren, die zu der erfindungsgemäßen Membran führen.
- iv Die Tatsache, ob eine Membran zu irgendeinem Zeitpunkt mit einem Zusatz (Porenstabilisator Glycerin) imprägniert war oder nicht ist als Merkmal zur Definition eines Apparates ungeeignet, da dies keine inhärenten Merkmale der Membran beeinflusst.
Es wurde verstanden, dass der Anmelder damit das Funktionsmerkmal "wiederbenetzbar" verbindet (welches hierdurch aber nicht ausgedrückt wird).

Dialysemembran mit verbesserter Mittelmolekülf Entfernung

Patentansprüche:

1. Hydrophile, mit Wasser benetzbare, ein synthetisches erstes Polymer umfassende semipermeable Hohlfasermembran zur Blutreinigung, wobei die Hohlfasermembran über ihre Wand eine offenporige integral asymmetrische Struktur und an ihrer dem Lumen zugewandten Innenoberfläche eine Poren aufweisende Trennschicht von 0,1 bis 2 µm Dicke sowie an die Trennschicht angrenzend eine offenporige Stützschiicht besitzt sowie eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 5 bis 25 ml/(h·m²·mmHg) aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran ohne Zusätze, die die Poren in der Membranwand stabilisieren, und nach einer vorherigen Trocknung einen Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 aufweist in Verbindung mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C, für den die Beziehung gilt

$$SK_{CC} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} - 0,25.$$

2. Hohlfasermembran nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C aufweist, der die Beziehung

$$SK_{CC} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} - 0,12$$

erfüllt.

3. Hohlfasermembran nach einem oder beiden der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie des Weiteren ein hydrophiles zweites Polymer umfasst.
4. Hohlfasermembran nach einem oder beiden der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das synthetische erste Polymer ein hydrophobes erstes Polymer ist und die Hohlfasermembran des Weiteren ein hydrophiles zweites Polymer umfasst.
5. Hohlfasermembran nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophobe erste Polymer ein aromatisches Sulfonpolymer wie z.B. Polysulfon, Polyethersulfon, Polyphenylensulfon oder Polyarylethersulfon, ein Polycarbonat, Polyimid, Polyetherimid, Polyetherketon, Polyphenylensulfid oder ein Copolymer oder eine Mischung dieser Polymere ist.
6. Hohlfasermembran nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophobe erste Polymer ein Polysulfon oder ein Polyethersulfon ist.
7. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophile zweite Polymer Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyglykolmonoester, Polysorbitat, Carboxymethylcellulose oder ein Copolymer dieser Polymere ist.
8. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Stützschrift von der Trennschrift ausgehend über im wesentlichen die gesamte Wand der Hohlfasermembran erstreckt, eine schwammartige Struktur aufweist und die frei von Fingerporen ist.

9. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,003 aufweist.
10. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass in der Trennschicht ein Polyelektrolyt mit negativen Festladungen physikalisch gebunden ist.
11. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 mit einer Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 10 bis 25 ml/(h·m²·mmHg).
12. Verfahren zur Herstellung hydrophilen, mit Wasser benetzbaren semipermeablen Hohlfasermembran, wobei das Verfahren die Schritte umfasst
 - a. Herstellung einer homogenen Spinnlösung umfassend 12 bis 30 Gew.-% eines synthetischen ersten Polymers sowie gegebenenfalls weitere Additive in einem Lösemittelsystem,
 - b. Extrusion der Spinnlösung durch den Ringspalt einer Hohlfadendüse zu einem Hohlfaden,
 - c. Extrusion einer Innenfüllung durch die zentrale Öffnung der Hohlfadendüse, wobei die Innenfüllung ein Koagulationsmedium für das synthetische erste Polymer ist, welches ein Lösemittel sowie ein Nichtlösemittel für das synthetische erste Polymer umfasst,
 - d. Inkontaktbringen der Innenfüllung mit der Innenseite des Hohlfadens zur Auslösung der Koagulation im Inneren des Hohlfadens und zur Ausbildung einer Trennschicht an der Innenseite des Hohlfadens und der Membranstruktur,

- e. Hindurchleiten des Hohlfadens durch ein Koagulationsbad, um gegebenenfalls die Ausbildung der Membranstruktur zu vervollständigen und um die Membranstruktur zu fixieren,
- f. Extraktion der so gebildeten Hohlfasermembran zur Entfernung des Löse-
mittelsystems sowie löslicher Substanzen,
- g. Trocknung der Hohlfasermembran,

dadurch gekennzeichnet, dass die Innenfüllung einen Polyelektrolyten mit negativen Festladungen enthält, wobei die Verfahrensschritte so durchzuführen sind, dass eine Hohlfasermembran gemäß Anspruch 1 mit einer Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 5 bis 25 ml/(h·m²·mmHg) und einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 in Verbindung mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C erhalten wird, für den die Beziehung

$$SK_{CC} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} - 0,25$$

gilt.

- 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Spinnlösung des Weiteren 0,1 bis 30 Gew.-% eines zweiten hydrophilen Polymers umfasst.
- 14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das synthetische erste Polymer ein hydrophobes erstes Polymer ist und die Spinnlösung des Weiteren 0,1 bis 30 Gew.-% eines zweiten hydrophilen Polymers umfasst.
- 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass als erstes hydrophobes Polymer ein aromatisches Sulfonpolymer wie z.B. Polysulfon, Polyethersulfon, Polyphenylensulfon oder Polyarylethersulfon, ein Polycarbonat, Polyimid, Polyetherimid, Polyetherketon, Polyphenylensulfid, ein Copolymer oder eine Mischung dieser Polymere eingesetzt wird.

16. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass als zweites hydrophiles Polymer Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyglykolmonoester, Polysorbitat, Carboxymethylcellulose oder ein Copolymer dieser Polymere eingesetzt wird.
17. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösemittelsystem ein polares aprotisches Lösemittel umfasst.
18. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Polyelektrolyt ausgewählt ist aus der Gruppe der Polyphosphorsäuren, der Polysulfonsäuren oder der Polycarbonsäuren.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Polycarbonsäuren Homo- oder Copolymere der Acrylsäure sind.
20. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewichtsanteil des Polyelektrolyten 0,01 bis 1 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Innenfüllung, ist.